

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Quadramet 1,3 GBq/ml oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 1,3 GBq samarium (^{153}Sm)-lexidronam-pentanatrium op de referentiedatum (overeenkomend met 20 tot 80 $\mu\text{g/ml}$ samarium per injectieflacon).

De specifieke activiteit van samarium is circa 16 - 65 MBq/ μg samarium.

Elke injectieflacon bevat 2 - 4 GBq op de referentiedatum.

Samarium-153 zendt zowel bètadeeltjes met een gemiddelde energie uit als een gammafoton, dat zichtbaar kan worden gemaakt. Het heeft een fysische halfwaardetijd van 46,3 uur (1,93 dagen). De primaire stralingsemissie van samarium-153 wordt in tabel 1 getoond.

TABEL 1: GEGEVENS OMTRENT DE VOORNAAMSTE STRALINGSUITZENDING VAN SAMARIUM-153

<u>Straling</u>	<u>Energie (keV)*</u>	<u>Percentage</u>
Bèta	640	30%
Bèta	710	50%
Bèta	810	20%
Gamma	103	29%

* Voor de bèta-straling is de maximale energie vermeld, de gemiddelde energie van een bètadeeltje is 233 keV.

Hulpstof met bekend effect: natrium 8,1 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze tot licht amberkleurige oplossing met een pH tussen de 7,0 en 8,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Quadramet wordt toegepast voor het verlichten van botpijn bij mensen met multiple pijnlijke osteoblastische skeletmetastasen, die bij een botscan met technetium (^{99m}Tc) gelabelde bisfosfonaten opnemen.

Voor aanvang van de behandeling moet de aanwezigheid van osteoblastische metastasen, die met technetium (^{99m}Tc) gemerkte bisfosfonaten opnemen, bevestigd zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Quadramet dient alleen door artsen die ervaring hebben met het gebruik van radiofarmaca toegediend te worden na volledige oncologische evaluatie van de patiënt door gekwalificeerde artsen.

Dosering

De aanbevolen activiteit van Quadramet is 37 MBq per kg lichaamsgewicht.

Nierfunctiestoornissen

De toe te dienen activiteit moet zorgvuldig worden overwogen aangezien bij deze patiënten verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.

Pediatrische patiënten

Quadramet wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar omdat er te weinig gegevens beschikbaar zijn over de veiligheid en werkzaamheid in deze groep.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Quadramet dient via een bestaande intraveneuze lijn langzaam gedurende 1 minuut toegediend te worden. Quadramet mag voorafgaand aan het gebruik niet worden verdund.

Patiënten die gunstig op Quadramet reageren, merken in het algemeen binnen een week na behandeling een begin van verlichting van de pijn. De pijnverlichting kan vier weken tot vier maanden aanhouden. Patiënten bij wie pijnverlichting optreedt, kunnen door hun arts worden aangemoedigd hun gebruik van opioïde pijnstillers te verminderen.

Herhaalde toediening van Quadramet moet worden gebaseerd op de individuele reacties van patiënten op eerdere behandeling en op de klinische symptomen. Tussen twee behandelingen dient een interval van minimaal acht weken te zitten, afhankelijk van het herstel van noodzakelijke beenmergfunctie.

De gegevens met betrekking tot herhaalde toediening zijn beperkt en zijn gebaseerd op situaties waarin andere therapieën geen verlichting boden.

Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Voor voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel (ethyleendiaminetetramethyleenfosfonaat (EDTMP)) of gelijksoortige fosfonaatverbindingen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Patiënten die in de afgelopen zes weken chemotherapie of uitwendige hemi-body (half lichaams-) bestraling hebben ondergaan.
- Gelijktijdig gebruik met myelotoxische chemotherapie (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico op overgevoeligheid of anafylactische reacties

Als zich overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties voordoen, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestaakt en moet, indien nodig, een intraveneuze behandeling worden ingesteld. Om direct handelen in noodgevallen mogelijk te maken, moeten de noodzakelijke geneesmiddelen en medische apparatuur, zoals een endotracheale tube en beademingsapparatuur, direct beschikbaar zijn.

Individuele rechtvaardiging van de baten-risicoverhouding

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling gerechtvaardigd zijn ten opzichte van het te verwachten voordeel. De toegediende radioactiviteit moet in ieder geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is om het vereiste therapeutische effect te verkrijgen.

Bij patiënten van wie de beenmergreserve door eerdere behandelingen of aandoeningen is aangetast, wordt het gebruik van Quadramet niet aanbevolen, tenzij het mogelijke voordeel van de behandeling opweegt tegen het risico.

Nierfunctiestoornissen

Bij deze patiënten moet de baten/risicoverhouding zorgvuldig worden beoordeeld aangezien verhoogde blootstelling aan straling kan optreden.

Pediatrische patiënten

Voor informatie over het gebruik bij pediatrische patiënten, zie rubriek 4.2. Een zorgvuldige overweging van de indicatie van gebruik van dit geneesmiddel is vereist omdat de effectieve dosis per MBq hoger is dan bij volwassenen.

Quadramet mag niet gelijktijdig met andere bisfosfonaten worden gebruikt als er interferentie wordt aangetoond op de botscans met technetium (^{99m}Tc) gelabelde bisfosfonaten.

Myelosuppressie

Behandeling van patiënten met een gecompromitteerde beenmergfunctie wordt niet aangeraden. Er dient binnen 2 weken voor het begin van de therapie een volledig bloedbeeld te worden uitgevoerd. Alvorens met de therapie te starten, dienen de volgende drempelwaarden in overweging te worden genomen:

- Hemoglobine $< 100 \text{ g/l}$
- Totaal aantal witte bloedcellen $< 5 \times 10^9/\text{l}$
- Absoluut aantal neutrofielen $< 2 \times 10^9/\text{l}$
- Bloedplaatjestelling $< 100 \times 10^9/\text{l}$

Voorbereiding van de patiënt

Voorafgaand aan de injectie moet de patiënt worden gestimuleerd ten minste 500 ml vocht in te nemen (of intraveneus krijgen toegediend) en om de stralingsbelasting van de blaas zo klein mogelijk te houden moet hij na de injectie worden gestimuleerd zo vaak mogelijk te plassen.

Patiënten met urinewegproblemen (obstructie of incontinentie) moeten na toediening worden gekatheteriseerd om het risico op radioactieve besmetting van kleding, beddengoed en de omgeving van de patiënt te minimaliseren. Het ontslag van de patiënt uit de ziekenhuisomgeving moet worden afgestemd op de plaatselijke regels.

Vanwege de snelle klaring van Quadramet moeten de voorzorgsmaatregelen in verband met de uitscheiding van radioactiviteit via de urine worden afgestemd op de plaatselijke regels.

Na afloop van de procedure

Nauw contact met zuigelingen en zwangere vrouwen moet gedurende 48 uur worden beperkt.

Omdat na de toediening van Quadramet mogelijk een beenmergdepressie op kan treden moet gedurende ten minste acht weken na toediening of tot de beenmergfunctie voldoende is hersteld wekelijks een bloedbeeld worden uitgevoerd, waarmee twee weken na de toediening van Quadramet moet worden gestart.

Specifieke waarschuwingen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Paraveneuze injectie moet worden vermeden vanwege het risico op plaatselijke weefselnecrose. Injectie dient uitsluitend intraveneus plaats te vinden om plaatselijke depositie en bestraling te vermijden. In het geval van een paraveneuze injectie moet de injectie onmiddellijk worden gestopt en moet de plaats van de injectie warm worden gehouden en hoog worden gelegd. Indien er stralingsnecrose optreedt, kan een chirurgische ingreep nodig zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Met het oog op mogelijk additieve effecten op het beenmerg mag de behandeling niet gelijktijdig met chemotherapie of met uitwendige bestraling worden gegeven. Nadat het beenmerg voldoende is hersteld, kan Quadramet na afloop van een van deze behandelingen worden gegeven.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Wanneer toediening van een radioactief geneesmiddel aan een vruchtbare vrouw wordt overwogen, is het belangrijk vast te stellen of zij al dan niet zwanger is. Van iedere vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van twijfel over een mogelijke zwangerschap (als er een menstruatie is overgeslagen, als de menstruatie zeer onregelmatig is, enz.) moeten aan de patiënt alternatieve technieken worden aangeboden waarbij geen gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling (als deze beschikbaar zijn). De mogelijkheid van een zwangerschap moet strikt worden uitgesloten.

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen, moeten effectieve anticonceptie gebruiken na de toediening en gedurende de gehele nacontroleperiode.

Zwangerschap

Het gebruik van samarium (^{153}Sm) lexidronam pentanatrium is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Voordat radiofarmaceutica worden toegediend aan een moeder die borstvoeding geeft, moet worden overwogen of de toediening van de radionuclide kan worden uitgesteld totdat de moeder met de borstvoeding is gestopt.

Er is geen klinische informatie over de uitscheiding van Quadramet in de moedermelk. Indien de toediening noodzakelijk wordt geacht, moet de borstvoeding worden vervangen door flesvoeding en moet de afgekolfde melk worden weggegooid.

Nauw contact met zuigelingen moet gedurende 48 uur worden beperkt.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar de vruchtbaarheid verricht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Quadramet heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies bij personen die Quadramet toegediend kregen, waren de meest gemelde reacties trombocytopenie, anemie en leukopenie.

De belangrijkste ernstige bijwerkingen geassocieerd met Quadramet zijn gedissemineerde intravasale bloedstolling, beenmergfalen, overgevoeligheid, anafylactische reactie, intracraniale bloeding, cerebrovasculair accident en ruggenmergcompressie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel bevat de waargenomen reactietypes en symptomen gesorteerd volgens systeem/orgaanklasse. De onderstaande frequenties zijn gedefinieerd volgens de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Bijwerkingen van klinische onderzoeken en post -marketing surveillance

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Thrombocytopenie ² Anemie ² Leukopenie ²
	Soms	Gedissemineerde intravasale bloedstolling ² Beenmergfalen ²
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheid ¹ Anafylactische reactie ¹
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Anorexie
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Intracraniale bloeding Cerebrovasculair accident ² Ruggenmergcompressie ²
	Vaak	Duizeligheid
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Nausea
	Soms	Braken
	Niet bekend	Diarree ¹
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Botpijn ²
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Asthenie

¹ Bijwerkingen afkomstig van spontane meldingen

² Zie rubriek Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Na het in de handel brengen zijn er gevallen van trombocytopenie gerapporteerd, waaronder geïsoleerde meldingen van intracraniale bloeding en gevallen met dodelijke afloop.

Bij patiënten die met Quadramet werden behandeld is een afname van de witte bloedcellen en van de bloedplaatjes en is anemie waargenomen.

Tijdens klinisch onderzoek bereikte het aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes 3 tot 5 weken na een dosis een dieptepunt van ongeveer 40% tot 50% van de uitgangswaarde, maar dit herstelde zich in het algemeen binnen 8 weken na behandeling weer tot het niveau van voor de behandeling.

De weinige patiënten bij wie hematopoëtische toxiciteit graad 3 of 4 voorkwam, hadden in het algemeen een voorgeschiedenis van recente uitwendige bestraling of chemotherapie of ze hadden een snelprogressieve ziekte met waarschijnlijk aantasting van het beenmerg.

Een klein aantal patiënten maakte melding van een toename van de botpijn van voorbijgaande aard, korte tijd na de injectie ('flare'-reactie). Deze toename is gewoonlijk licht, treedt binnen 72 uur na de injectie op en gaat vanzelf weer over. Dit soort reacties reageert in het algemeen goed op analgetica.

Enkele patiënten ondervonden een spinale/zenuwwortelcompressie, diffuse intravasale stolling en cerebrovasculaire accidenten. Het optreden van deze bijwerkingen kan met het verloop van de ziekte van de patiënt samenhangen. Indien er op cervicodorsaal niveau spinale metastasen bestaan kan een verhoogd risico op spinale compressie niet worden uitgesloten.

De stralingsdosis als gevolg van therapeutische blootstelling kan een hogere incidentie van kanker en mutaties tot gevolg hebben. In alle gevallen is het noodzakelijk ervoor te zorgen dat de stralingsrisico's kleiner zijn dan de risico's van de ziekte zelf. Wanneer de maximaal aanbevolen activiteit van 2.600 MBq voor een patiënt met een gewicht van 70 kg wordt toegediend, is de werkzame dosis 798 mSv.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In het geval van toediening van een overdosis straling met Quadramet moet de geabsorbeerde dosis aan de patiënt waar mogelijk worden verminderd door de eliminatie van de radionuclide uit het lichaam te verhogen door geforceerde diurese en frequent ledigen van de blaas. Het kan nuttig zijn om een schatting te maken van de effectieve dosis die werd toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: verschillende therapeutische radioactieve geneesmiddelen ter verlichting van pijn, ATC-code: V10BX02

Werkingsmechanisme

Quadramet vertoont sterke affiniteit voor skeletweefsel en hoopt zich op in gebieden met een hoog botmetabolisme, waarin het in hoge mate is geassocieerd met hydroxyapatiet.

Farmacodynamische effecten

Onderzoek bij ratten toonde aan dat Quadramet snel uit het bloed wordt geklaard en zich in de groeiende delen van de botmatrix lokaliseert, in het bijzonder in de osteoïdlaag waarin mineralisatie plaatsvindt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische onderzoeken waarin planigrafische beeldvormende technieken worden gebruikt, wordt Quadramet ongeveer vijf maal zo vaak in aangedaan als in gezond bot gestapeld en ongeveer zes maal zo vaak in aangedaan bot als in weke delen. Dit betekent dat in gebieden waarin zich metastasen bevinden significant grotere hoeveelheden Quadramet kunnen worden gestapeld dan in omliggend normaal bot.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Quadramet wordt bij patiënten snel uit het bloed geklaard. Bij 22 patiënten was dertig minuten na een injectie van het middel nog slechts $9,6 \pm 2,8\%$ van de toegediende activiteit in het plasma aanwezig. Na 4 en na 24 uur was de radioactiviteit in het plasma afgenomen van $1,3 \pm 0,7\%$ tot $0,05 \pm 0,03\%$.

Opname in de organen

De totale opname van Quadramet in bot bedroeg in onderzoek met 453 patiënten met een aantal verschillende primaire maligniteiten $65,5 \pm 15,5\%$ van de toegediende activiteit. Er werd een positieve correlatie gevonden tussen de opname in bot en het aantal metastaserende sites. Daartegenover was de opname in bot omgekeerd evenredig met de radioactiviteit in plasma na 30 minuten.

Eliminatie

De urine-uitscheiding vond voornamelijk gedurende de eerste 4 uur plaats ($30,3 \pm 13,5\%$). Na 12 uur was $35,3 \pm 13,6\%$ van de toegediende activiteit met de urine uitgescheiden. Bij patiënten met veel botmetastasen was de uitscheiding in de urine lager, ongeacht de toegediende hoeveelheid radiofarmacon.

Biotransformatie

Onderzoek van urinemonsters heeft uitgewezen dat de aanwezige radioactiviteit als het intacte complex aanwezig is.

Nierfunctiestoornissen

De farmacokinetiek bij patiënten met een nierfunctiestoornis werd niet gekarakteriseerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De radiolyseproducten van Sm-EDTMP lieten bij ratten en honden een renale toxiciteit zien, waarbij geen effect optrad bij een niveau van 2,5 mg/kg.

Herhaalde toediening van een dosis samarium (^{153}Sm)-EDTMP aan honden liet in vergelijking met de hersteltijd na eenmalige dosistoediening een iets langere hersteltijd van de onderdrukte beenmergfunctie en de perifere bloedparameters zien.

Radioactief Sm-EDTMP is niet op mutagene/carcinogene eigenschappen onderzocht, maar gezien de stralingsdosis na therapeutische blootstelling moet dit als een potentieel genotoxisch/carcinogeen risico worden beschouwd.

Bij een scala onderzoeken *in vivo* en *in vitro* werden geen mutagene eigenschappen van radioactief Sm-EDTMP aangetoond. Bij met afbraakproducten van radiolyse verrijkt Sm-EDTMP werden dezelfde resultaten waargenomen.

In een onderzoek naar de carcinogene eigenschappen van EDTMP kwamen bij ratten na hoge doseringen osteosarcomen voor. Door het ontbreken van genotoxische eigenschappen van EDTMP kunnen deze effecten worden toegeschreven aan de chelatoreigenschappen van EDTMP, die tot een verstoring van het botmetabolisme leiden.

Er is geen onderzoek gedaan naar de invloed van Quadramet op de voortplanting.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Totaal EDTMP (als EDTMP.H₂O)
Calcium-EDTMP natriumzout (als Ca)
Totaal natrium (als Na)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

1 dag vanaf de activiteitreferentietijd die op het etiket wordt vermeld.

Gebruiken binnen 6 uur na ontdooien. Niet opnieuw bevriezen na ontdooiing.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Quadramet wordt bevroren op droogijs geleverd.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking in de vriezer bij –10 °C tot –20 °C.
Voor bewaarcondities na ontdooien van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

De bewaring van radiofarmaca moet gebeuren in overeenstemming met de nationale wettelijke voorschriften met betrekking tot radioactieve materialen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze injectieflacons met een inhoud van 15 ml, gemaakt van European Pharmacopoeia type I-glas, gesloten met een chlorobutyl/natuurrubberen stop, die met teflon gecoat is, en een aluminium flip-off capsule.

Elk injectieflacon bevat 1,5 ml (2 GBq op referentietijdstip) tot 3,1 ml (4 GBq op referentietijdstip) oplossing voor injectie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwingen

Radioactieve geneesmiddelen mogen uitsluitend in ontvangst genomen, aangewend en toegediend worden door daartoe bevoegde personen in een daarvoor aangewezen klinische omgeving. De in ontvangstname en opslag, het gebruik, transport en de afvalverwerking zijn onderworpen aan de voorschriften en/of de desbetreffende vergunningen van de bevoegde instanties.

Radiofarmaca moeten zodanig door de gebruiker worden bereid dat wordt voldaan aan de eisen op het gebied van stralingsveiligheid en farmaceutische kwaliteit. De juiste aseptische voorzorgsmaatregelen moeten worden getroffen.

Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Als op enig moment tijdens de bereiding van dit product de integriteit van deze injectieflacon is aangetast, mag dit product niet worden gebruikt.

Toedieningsprocedures moeten zodanig worden uitgevoerd dat het risico op contaminatie van het geneesmiddel en stralingsblootstelling van de gebruikers tot een minimum worden beperkt. Adequate afscherming is verplicht.

Bij de toediening van radiofarmaca ontstaan risico's voor derden door uitwendige straling of contaminatie door resten urine, braaksel enzovoort.

De voorbereiding zal waarschijnlijk resulteren in een relatief hoge stralingsdosis voor de meeste patiënten. De toediening van Quadramet kan leiden tot aanzienlijke gevaren voor het milieu. Dit kan van belang zijn voor de naaste familie van de personen die de behandeling ondergaan of voor het grote publiek, afhankelijk van de hoeveelheid activiteit die wordt toegediend.

Er moeten geschikte voorzorgsmaatregelen in overeenstemming met de nationale voorschriften worden genomen met betrekking tot de activiteit die door de patiënten wordt geëlimineerd om besmetting te voorkomen.

Quadramet kan ¹⁵⁴Eu met een halfwaardetijd van 8,5 jaar bevatten, wat na Quadramet-therapie in het skelet zal blijven. Hiermee moet rekening worden gehouden in verband met de afvoer van radioactief afval en als waarschuwingssystemen voor radioactiviteit geactiveerd worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CIS bio international
Boîte Postale 32
F-91192 GIF-SUR-YVETTE Cedex
FRANKRIJK

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/057/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 februari 1998
Datum van laatste hernieuwing: 12 december 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2025

11. DOSIMETRIE

In tabel 3 wordt de geschatte hoeveelheid straling die na een intraveneuze injectie Quadramet door een gemiddelde volwassen patiënt wordt geabsorbeerd, getoond. De geschatte dosimetrie is gebaseerd op klinische onderzoeken naar de biologische verdeling, waarbij gebruik werd gemaakt van methodes die door de "Medical Internal Radiation Dose" (MIRD)-commissie van de Society of Nuclear Medicine voor berekeningen van stralingsdoses zijn ontwikkeld.

Aangezien Quadramet via de urine wordt uitgescheiden, werd de blootstelling aan straling gebaseerd op een urineerinterval van 4,8 uur. De geschatte stralingsdosis van bot en beenmerg betekent dat radioactiviteit op het botoppervlak wordt afgezet, hetgeen in overeenstemming is met autoradiogrammen van botmonsters van patiënten die Quadramet ontvingen.

TABEL 3: GEABSORBEERDE STRALINGSDOSES

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per geïnjecteerde activiteit (mGy/MBq)
Bijnieren	0,009
Hersenen	0,011
Borstkas	0,003
Galblaas	0,004
Wand van het colon ascendens	0,005
Wand van het colon descendens	0,010
Dunne darm	0,006
Wand van het myocard	0,005
Nieren	0,018
Lever	0,005
Longen	0,008
Spieren	0,007
Eierstokken	0,008
Pancreas	0,005
Rode beenmerg	1,54
Botoppervlakken	6,76
Huid	0,004
Milt	0,004
Maag	0,004
Testes	0,005
Thymus	0,004
Schildklier	0,007
Blaaswand	0,973
Uterus	0,011
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,307

De effectieve dosis die resulteert uit de toediening van een activiteit van 2.600 MBq voor een volwassene van 70 kg bedraagt ongeveer 798 mSv.

De stralingsdosis die specifieke organen, die niet de doelorganen van de therapie hoeven te zijn, ontvangen, kan door pathofysiologische veranderingen die door het ziekteproces worden veroorzaakt significant worden beïnvloed. Dit moet bij het toepassen van de volgende informatie in beschouwing worden genomen.

Voor een toegediende activiteit van 2.600 Bq voor een volwassene van 70 kg is de typische stralingsdosis voor het doelorgaan, skeletmetastasen, 86,8 Gy en zijn de typische stralingsdoses voor de kritieke organen: normale botoppervlakken 17,6 Gy, rood beenmerg 4,0 Gy, urineblaaswand 2,5 Gy, nieren 0,047 y en eierstokken 0,021 Gy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Laat het middel bij kamertemperatuur ontdooien alvorens het toe te dienen.

De oplossing voor injectie moet voor gebruik goed worden gecontroleerd. Deze moet helder en vrij van deeltjes zijn. Degene die het middel bereidt, moet tijdens het op helderheid controleren van de oplossing zijn/haar ogen beschermen.

De activiteit moet direct vóór toediening met een dosiskalibrator worden gemeten. Voor toediening van Quadramet moeten de toe te dienen dosis en de identiteit van de patiënt zijn gecontroleerd.

Optrekkingen moeten worden uitgevoerd onder aseptische omstandigheden. De flacon mag nooit geopend worden. Na het desinfecteren van de stop, moet de oplossing vervolgens via de stop worden opgezogen met behulp van een injectiespuit voor een eenmalige dosis die van een geschikte beschermende afscherming is voorzien en een steriele wegwerpnaald of met behulp van een erkend geautomatiseerd applicatiesysteem.

Indien de integriteit van de injectieflacon is aangetast, mag het product niet worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<https://www.ema.europa.eu>)